

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

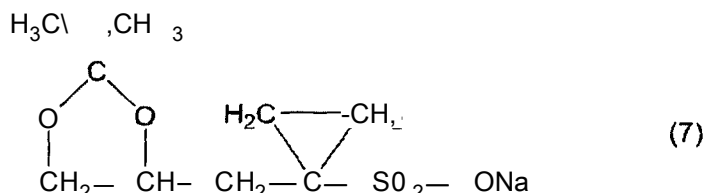
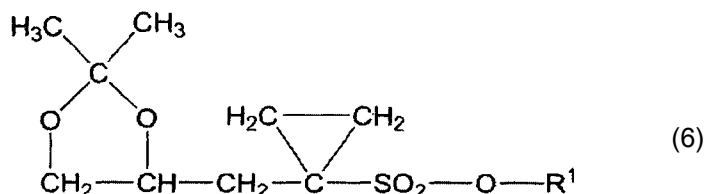
(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2013 年 6 月 27 日 (27.06.2013)(10) 国際公開番号
WO 2013/094546 A 1

- (51) 国際特許分類 :
C07D 317/24 (2006.01) C07C 309/71 (2006.01)
C07C 309/65 (2006.01)
- (21) 国際出願番号 : PCT/JP2012/082588
- (22) 国際出願日 : 2012 年 12 月 10 日 (10.12.2012)
- (25) 国際出願の言語 : 日本語
- (26) 国際公開の言語 : 日本語
- (30) 優先権データ :
特願 2011-277697 2011 年 12 月 19 日 (19.12.2011)
特願 2011-277698 2011 年 12 月 19 日 (19.12.2011)
特願 2011-277699 2011 年 12 月 19 日 (19.12.2011)
特願 2011-277700 2011 年 12 月 19 日 (19.12.2011) _{JP}
特願 2011-277701 2011 年 12 月 19 日 (19.12.2011)
特願 2011-277702 2011 年 12 月 19 日 (19.12.2011)
- (71) 出願人 : 住友化学株式会社 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1048260 東京都中央区新川二丁目 2 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者 : 田中 洋平 (ANAKA, Yohei); 〒5550021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目 1 番 2 1 号住友化学株式会社内 Osaka (JP). 安岡 順一 (YASUOKA, Junichi); 〒5418550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目 5 番 3 3 号住友化学株式会社内 Osaka (JP). 相川 利昭 (AIKAW, Toshiaki); 〒5550021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目 1 番 2 1 号住友化学株式会社内 Osaka (JP). 池本 哲哉 (IKE-MOTO, Tetsuya); 〒5550021 大阪府大阪市西淀川区歌島三丁目 1 番 2 1 号住友化学株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人 : 中山 亨, 外 (NAKAYAMA, Tohru et al.); 〒5418550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目 5 番 3 3 号住友化学知的財産センター株式会社内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SULFONATE

(54) 発明の名称 : スルホン酸塩の製造方法



(57) Abstract: A sulfonate represented by formula (7) that is useful as a precursor for a chemotherapeutic drug can be produced by a method for producing the sulfonate represented by formula (7), the method including a step for reacting a sulfonic acid ester represented by formula (6) (where R¹ represents a C₄-C₆ branched alkyl group) with sodium iodide or sodium hydroxide to obtain the sulfonate represented by formula (7).

(57) 要約 : 式 (6) (式中、R¹は炭素数 4 ~ 6 の分岐アルキル基を表す。)で示されるスルホン酸エステルと沃化ナトリウム又は水酸化ナトリウムとを反応させて式 (7) で示されるスルホン酸塩を得る工程を含む、式 (7) で示されるスルホン酸塩の製造方法により、癌治療剤前駆体として有用な式 (7) で示されるスルホン酸塩を製造することができる。



IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

シア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラ

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

明細書

発明の名称

スルホン酸塩の製造方法

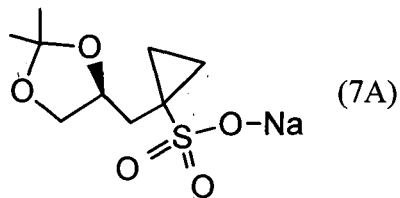
5

技術分野

本発明は、スルホン酸塩の製造方法等に関する。

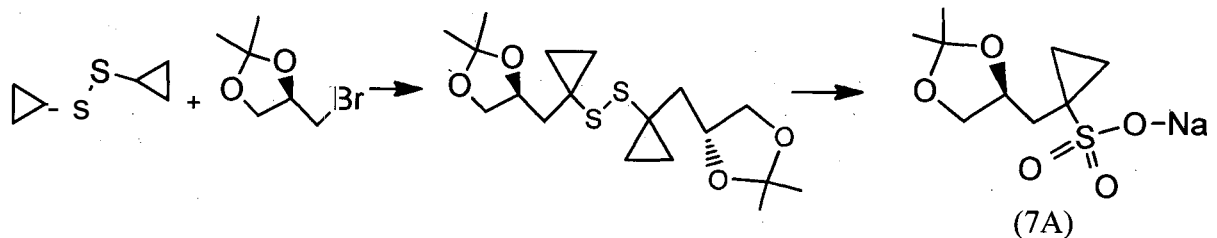
背景技術

10 式 (7A)



で示されるスルホン酸塩は、癌治療剤前駆体として有用な化合物である (例えば、W
ひ2009/018238及びWO2011/009541参照。)

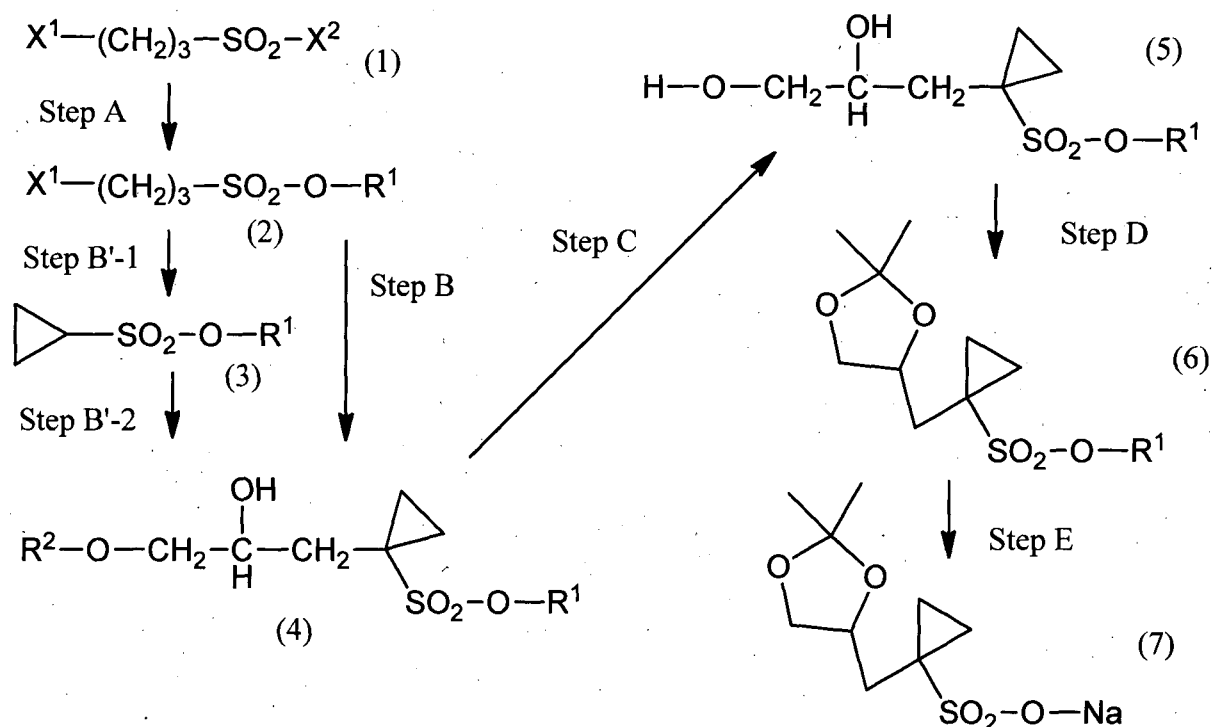
15 WO2011/009541の実施例8 Step A及び実施例9には、以下に示さ
れるスキームにより、式 (7A) で示されるスルホン酸塩を製造する方法が記載され
ている。



発明の概要

20 本発明は、以下のスキーム中に示される式 (7) で示されるスルホン酸塩の新たな
製造方法及びその製造方法に用いられる中間体を提供するものである。

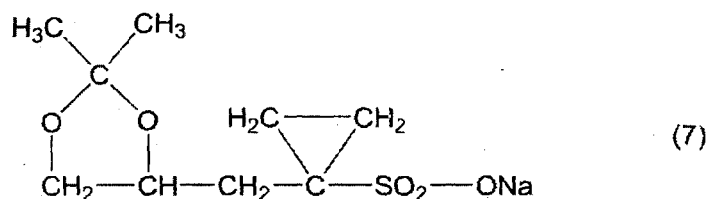
本発明の製造方法の概略は以下のスキームで示される。



(スキーム中、 X^1 及び X^2 はそれぞれ独立に塩素原子、臭素原子又は沃素原子を表し、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

即ち、本発明によれば、上記の式 (7) で示されるスルホン酸塩は式 (6) で示さ
 5 れるスルホン酸エステルよりの Step E にしたがって製造することができる。式 (6)
 で示されるスルホン酸エステルは式 (5) で示されるスルホン酸エステルより Step D
 にしたがって製造することができ、式 (5) で示されるスルホン酸エステルは式 (4)
 で示されるスルホン酸エステルより Step C にしたがって製造することができる。式
 (4) で示されるスルホン酸エステルは式 (2) で示されるスルホン酸エステルより
 10 Step B 又は Step B'-1 及び Step B'-2 にしたがって製造することができる。式 (2) で
 示されるスルホン酸エステルは式 (1) で示されるスルホン酸ハライドより Step A に
 したがって製造することができる。

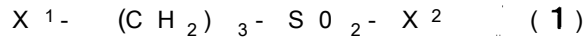
さらに、本発明によれば、式 (7)



15 で示されるスルホン酸塩は、式 (1) で示されるスルホン酸ハライドより始めて、

(Step A)

式 (1)

(式中、 X^1 及び X^2 はそれぞれ独立に塩素原子、臭素原子又は沃素原子を表す。)

5 式 (1) で示されるスルホン酸ハライドと式 (1.1)

(式中、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

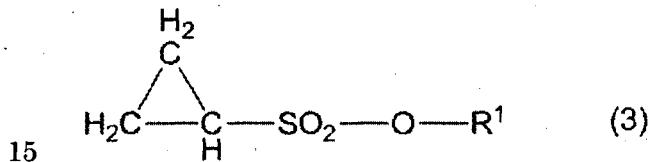
で示されるアルコールとを塩基の存在下に反応させて式 (2)

10 (式中、 X^1 は塩素原子、臭素原子又は沃素原子を表し、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

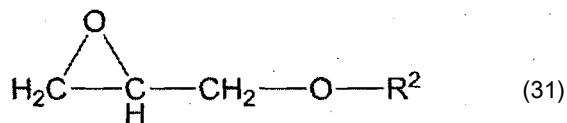
で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

(Step B)

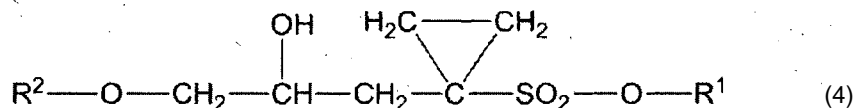
式 (2) で示されるスルホン酸エステルと塩基とを反応させて式 (3)

(式中、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

で示されるシクロプロパンスルホン酸エステルを得 (Step B'-1)、これを式 (3.1)

(式中、 R^2 は、水酸基の保護基を表す。)

20 式 (3.1) で示されるエポキシ化合物と塩基の存在下に反応させて式 (4)

(式中、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表し、 R^2 は、水酸基の保護基を表す。)

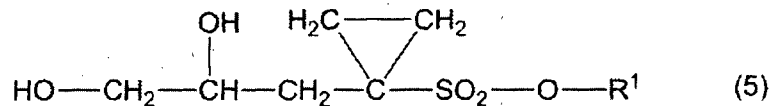
で示されるスルホン酸エステルを得る (Step B'-2) 工程、又は

式 (2) で示されるスルホン酸エステルと式 (3.1) で示されるエポキシ化合物とを

25 塩基の存在下に反応させて式 (4) で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

(Step C)

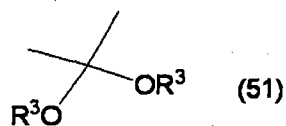
式 (4) で示されるスルホン酸エステルを脱保護して式 (5)

(式中、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

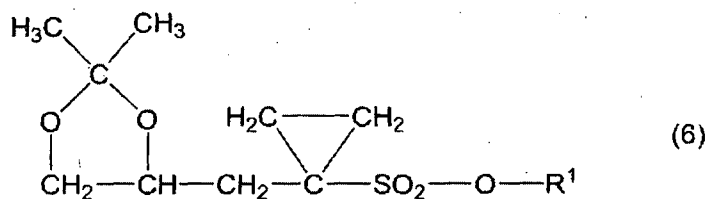
5 で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

(Step D)

式 (5) で示されるスルホン酸エステルと式 (51)

(式中、 R^3 は、炭素数1～6のアルキル基を表す。)

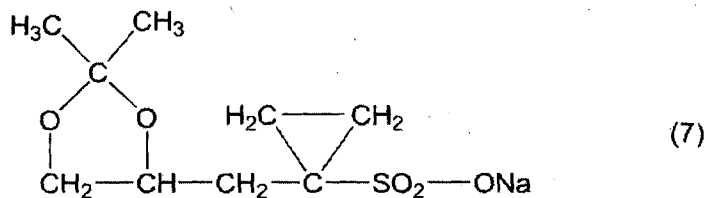
10 で示される2,2-ジアルコキシプロパンとを酸の存在下で反応させて式 (6)

(式中、 R^1 は、炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

(Step E)

15 式 (6) で示されるスルホン酸エステルと沃化ナトリウム又は水酸化ナトリウムとを反応させて式 (7)



で示されるスルホン酸塩を得る工程、

を含む経路により製造される。

20 X^1 は塩素原子、臭素原子又は沃素原子を表し、好ましくは、塩素原子である。

R¹で表される炭素数4～6の分岐アルキル基は、例えば、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル及び2-エチルブチルであり、好ましくは、イソブチル及びネオペンチルである。

- 5 R²で示される水酸基の保護基としては、ベンジル基、1-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、1-フェニルブチル基、2-メチル-1-フェニルプロピル基、1-フェニルペンチル基、2-メチル-1-フェニルブチル基、3-メチル-1-フェニルブチル基、ジフェニルメチル基、1, 1-ジフェニルエチル基、トリフェニルメチル基、ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基等のベンジルエーテル系保護基；
- 10 メチル基、tert-ブチル基、1-エトキシエチル基、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル基、トリフェニルメチル基、1-メトキシ-1-メチルエチル基、メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等のアルキルエーテル系保護基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリプロピルシリル基、トリイソプロピルシリル基、トリブチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、
- 15 tert-ブチルジフェニルシリル基等のシリル系保護基；アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、イソブタノイル基、ヒバロイル基、ベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、4-tert-ブチルベンゾイル基、4-フルオロベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、4-ブロモベンゾイル基、3-ニトロベンゾイル基、3-メトキシベンゾイル基、3-メチルベンゾイル基、3-tert-ブチルベンゾイル基、3-フルオロベンゾイル基、
- 20 3-クロロベンゾイル基、3-ブロモベンゾイル基、2-ニトロベンゾイル基、2-メトキシベンゾイル基、2-メチルベンゾイル基、2-tert-ブチルベンゾイル基、2-フルオロベンゾイル基、2-クロロベンゾイル基、2-ブロモベンゾイル基、3, 5-ジニトロベンゾイル基、3, 5-ジメトキシベンゾイル基、3, 5-ジメチルベンゾイル基、3, 5-ジ-tert-ブチルベンゾイル基、3, 5-ジフルオロベンゾイル基、3, 5-ジクロロベンゾイル基、3, 5-ジブロモベンゾイル基、2, 4-ジニトロベンゾイル基、2, 4-ジメトキシベンゾイル基、2, 4-ジメチルベンゾイル基、2, 4-ジ-tert-ブチルベンゾイル基、2, 4-ジフルオロベンゾイル基、2, 4-ジクロロベンゾイル基、2, 4-ジブロモベンゾイル基、2, 5-

ージニトロベンゾイル基、2,5-ジメトキシベンゾイル基、2,5-ジメチルベン
ゾイル基、2,5-ジ-tert-ブチルベンゾイル基、2,5-ジフルオロベンゾ
イル基、2,5-ジクロロベンゾイル基、2,5-ジブロモベンゾイル基、4-フエ
ニルベンゾイル基、2-フエニルベンゾイル基、4-メトキシカルボニルベンゾイル
5 基、3-メトキシカルボニルベンゾイル基、2-メトキシカルボニルベンゾイル基等
のエステル系保護基などが挙げられ、中でも、ベンジルエーテル系保護基が好ましく、
ベンジル基が特に好ましい。

R³で示される炭素数1~6のアルキル基は、直鎖でも分岐鎖でもよく、例えば、メ
チル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t
10 ert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘ
キシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-
ジメチルブチル及び2-エチルブチルが挙げられる。

次に、各工程についてより詳細に説明する。

15 (Step A)

Step A に用いられる式 (1) で示されるスルホン酸ハライド及び式 (11) で示さ
れるアルコールは、市販品をそのまま使用でき、また、公知の方法により製造するこ
とができる。

本工程は無溶媒下で行うこともできるが、溶媒中で行うのが、反応混合物が流動し
20 易く取扱い性に優れる点から好ましい。

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼ
ン等の芳香族炭化水素溶媒；ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水
素溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエー
テル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエ
25 ーテル溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素
等のハロゲン化炭化水素溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル溶媒；
N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリ
ドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、
酢酸ブチル、酢酸tert-ブチル等のエステル溶媒；及びアセトン、メチルエチル

ケトン等のケトン溶媒が挙げられる。中でも、後処理がより簡便となる点から、芳香族炭化水素溶媒が好ましく、トルエンが特に好ましい。

溶媒の使用量は、式(1)で示されるスルホン酸ハライド1mmolに対して、好ましくは0.3~1.0mL、より好ましくは0.4~2.0mLの割合である。

5 式(11)で示されるアルコールの使用量は、式(1)で示されるスルホン酸ハライド1mmolに対して、好ましくは0.8~2.0mol、より好ましくは0.9~1.1molの割合である。

本工程に使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基；及びトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナー5-エン(DBN)、ピリジン、2,6-ルチジン等のアミン化合物等の有機塩基が挙げられる。
15 中でも、副反応を十分抑制し得る点から、弱塩基、特にアミン化合物が好ましく、トリエチルアミンが特に好ましい。

塩基の使用量は、式(1)で示されるスルホン酸ハライド1mmolに対して、好ましくは0.8~2.0mol、より好ましくは0.9~1.1molの割合である。

本工程は、式(11)で示されるアルコール、塩基及び溶媒の混合物中に式(1)で示されるスルホン酸ハライドを添加する方法；アルコール、スルホン酸ハライド及び溶媒の混合物中に塩基を添加する方法；スルホン酸ハライド、塩基及び溶媒の混合物中にアルコールを添加する方法等により行われるが、スルホン酸ハライドの反応性がより良好となる点から、アルコール、塩基及び溶媒の混合物中にスルホン酸ハライドを添加する方法が好ましい。
20

反応温度は、好ましくは0~40℃、より好ましくは0~10℃の範囲内である。

25 反応時間は、式(1)で示されるスルホン酸ハライド、式(11)で示されるアルコール及び塩基の種類や反応温度にもよるが、通常1~10時間、好ましくは1~3時間である。

このようにして得られた式(2)で示されるスルホン酸エステルは、常法により単離精製することができる。例えば、抽出操作を行った後か、或いは反応混合物を直接

シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付することにより、スルホン酸エステルを単離精製することができる。また、単離精製することなく次の工程に供することもできる。

5 (Step B)

式 (4) で示されるスルホン酸エステルは、式 (2) で示されるスルホン酸エステルと式 (31) で示されるエポキシ化合物とを塩基の存在下に反応させることにより製造できる。

10 本工程は無溶媒下で行うこともできるが、溶媒中で行うのが、反応混合物が流動し易く取扱い性に優れる点から好ましい。

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル溶媒；及びジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素溶媒が挙げられる。中でも、塩基がアルキルアルカリ金属である場合、当該アルキルアルカリ金属を著しく損なうことのない点から、エーテル溶媒、芳香族炭化水素溶媒及び脂肪族炭化水素溶媒が好ましく、テトラヒドロフラン、トルエン及びヘキサンが特に好ましい。

20 溶媒の使用量は、式 (2) で示されるスルホン酸エステル 1 mmol に対して、好ましくは 0.3 ~ 1.0 mL、より好ましくは 0.5 ~ 2.0 mL の割合である。

式 (31) で示されるエポキシ化合物の使用量は、式 (2) で示されるスルホン酸エステル 1 mol に対して、好ましくは 0.8 ~ 2.0 mol、より好ましくは 0.9 ~ 1.1 mol の割合である。

25 本工程で使用される塩基としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属；及びナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリ

ウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。中でも、反応性が良好である点から、強塩基、特にアルキルアルカリ金属が好ましく、アルキルリチウムがより好ましく、*n*-ブチルリチウムが特に好ましい。*n*-ブチルリチウムは、通常ヘキサン溶液として使用される。

- 5 塩基の使用量は、式 (2) で示されるスルホン酸エステル 1 当量に対して、好ましくは 1.8 ~ 3.0 当量、より好ましくは 2.0 ~ 2.2 当量の割合である。

本工程は、式 (2) で示されるスルホン酸エステル、式 (31) で示されるエポキシ化合物及び溶媒の混合物中に塩基を添加する方法；スルホン酸エステル、塩基及び溶媒の混合物中にエポキシ化合物を添加する方法；エポキシ化合物、塩基及び溶媒の
10 混合物中にスルホン酸エステルを添加する方法等により行われるが、副反応を十分に抑制し得る点から、スルホン酸エステル、エポキシ化合物及び溶媒の混合物中に塩基を添加する方法が好ましい。

反応温度は、好ましくは -80 ~ 0 °C、より好ましくは -40 ~ -20 °C の範囲内である。

- 15 反応時間は、式 (2) で示されるスルホン酸エステル、式 (31) で示されるエポキシ化合物及び塩基の種類や反応温度にもよるが、通常 0.5 ~ 15 時間、好ましくは 1 ~ 5 時間である。

このようにして得られた式 (4) で示されるスルホン酸エステルは、常法により単離精製することができる。例えば、抽出操作を行った後か、或いは反応混合物を直接
20 シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付することにより、スルホン酸エステル化合物 (4) を単離精製することができる。或いは、単離精製することなく次の工程に供することもできる。

式 (4) で示されるスルホン酸エステルは、式 (2) で示されるスルホン酸エステルと塩基とを反応させて、式 (3) で示されるシクロプロパンスルホン酸エステルを得る工程 (Step B'-1)、及び式 (3) で示されるシクロプロパンスルホン酸エステル
25 と式 (31) で示されるエポキシ化合物とを塩基の存在下で反応させる工程 (Step B'-2) を経由する方法により製造することもできる。

(Step B'-1)

本工程は、式 (2) で示されるスルホン酸エステルと塩基とを反応させて、式 (3) で示されるシクロプロパンスルホン酸エステルを得る工程である。

本工程で使用される塩基としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；*n*－ブチルリチウム、*sec*－ブチルリチウム、*tert*－ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属；及びナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*tert*－ブトキシド、ナトリウム*tert*－ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。中でも、反応性が良好である点から、強塩基、特にアルキルアルカリ金属が好ましく、アルキルリチウムがより好ましく、*n*－ブチルリチウムが特に好ましい。*n*－ブチルリチウムは、通常ヘキサン溶液として使用される。

塩基の使用量は、式 (2) で示されるスルホン酸エステル 1 当量に対して、好ましくは 0.9 ～ 1.5 当量、より好ましくは 1.0 ～ 1.2 当量の割合である。

本工程は無溶媒下で行うこともできるが、溶媒中で行うのが、反応混合物が流動し易く取扱い性に優れる点から好ましい。

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*－ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4－ジオキサン、1,2－ジメトキシエタン等のエーテル溶媒；及びジクロロメタン、クロロホルム、1,2－ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素溶媒が挙げられる。中でも、塩基が好ましいアルキルアルカリ金属である場合、当該アルキルアルカリ金属を著しく損なうことのない点から、エーテル溶媒及び脂肪族炭化水素溶媒が好ましく、テトラヒドロフラン及びヘキサンが特に好ましい。

溶媒の使用量は、スルホン酸エステル化合物 (2) 1 mmol に対して、好ましくは 0.3 ～ 1.0 mL、より好ましくは 0.5 ～ 2.0 mL の割合である。

当該工程は、式 (2) で示されるスルホン酸エステル及び溶媒の混合物中に塩基を添加する方法；塩基及び溶媒の混合物中にスルホン酸エステルを添加する方法等によ

り行われるが、副反応を十分に抑制し得る点から、スルホン酸エステル及び溶媒の混合物中に塩基を添加する方法が好ましい。

反応温度は、好ましくは $-80 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $-80 \sim -20^{\circ}\text{C}$ の範囲内である。

- 5 反応時間は、式 (2) で示されるスルホン酸エステル及び塩基の種類や反応温度にもよるが、通常 $0.5 \sim 15$ 時間、好ましくは $1 \sim 5$ 時間である。

このようにして得られた式 (3) で示されるシクロプロパンスルホン酸エステルは、常法により単離精製することができる。例えば、抽出操作を行った後か、或いは反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付することにより、式 (3) で

10 示されるシクロプロパンスルホン酸エステルを単離精製することができる。或いは、単離精製することなく次の工程 B'-2 に供することもできる。

(Step B'-2)

- 本工程は、式 (3) で示されるシクロプロパンスルホン酸エステルと式 (31) で示されるエポキシ化合物とを、塩基の存在下で反応させて、式 (4) で示されるスル
- 15 ホン酸エステルを得る工程である。

- 本工程で使用される塩基としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属；及びナト
- 20 リウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド、ナトリウム*tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。中でも、反応性が良好である点から、強塩基、特にアルキルアルカリ金属が好ましく、アルキルリチウムがより好ましく、*n*-ブチルリチウムが特に好ましい。*n*-ブチルリチウムは、通常ヘキサン溶液として使用される。

- 25 塩基の使用量は、式 (3) で示されるシクロプロパンスルホン酸エステル 1 当量に対して、好ましくは $0.9 \sim 1.5$ 当量、より好ましくは $1.0 \sim 1.2$ 当量の割合である。

本工程は無溶媒下で行うこともできるが、溶媒中で行うのが、反応混合物が流動し易く取扱い性に優れる点から好ましい。

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル溶媒；及びジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素溶媒が挙げられる。中でも、塩基が好ましいアルキルアルカリ金属である場合、当該アルキルアルカリ金属を著しく損なうことのない点から、エーテル溶媒、芳香族炭化水素溶媒及び脂肪族炭化水素溶媒が好ましく、テトラヒドロフラン、トルエン及びヘキサンが特に好ましい。

溶媒の使用量は、式(3)で示されるシクロプロパンスルホン酸エステル1mmolに対して、好ましくは0.3~1.0mL、より好ましくは0.5~2.0mLの割合である。

式(31)で示されるエポキシ化合物の使用量は、式(3)で示されるシクロプロパンスルホン酸エステル1molに対して、好ましくは0.8~2.0mol、より好ましくは0.9~1.1molの割合である。

本工程は、式(3)で示されるシクロプロパンスルホン酸エステル、塩基及び溶媒の混合物中に式(31)で示されるエポキシ化合物を添加する方法；エポキシ化合物、塩基及び溶媒の混合物中にシクロプロパンスルホン酸エステルを添加する方法；シクロプロパンスルホン酸エステル、エポキシ化合物及び溶媒の混合物中に塩基を添加する方法等により行われるが、副反応を十分に抑制し得る点から、シクロプロパンスルホン酸エステル、エポキシ化合物及び溶媒の混合物中に塩基を添加する方法が好ましい。

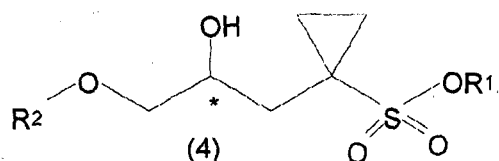
反応温度は、好ましくは-80~0℃、より好ましくは-80~-20℃の範囲内である。

反応時間は、式(3)で示されるシクロプロパンスルホン酸エステル、式(31)で示されるエポキシ化合物及び塩基の種類や反応温度にもよるが、通常0.5~15時間、好ましくは1~5時間である。

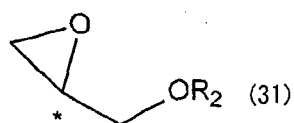
このようにして得られた式(4)で示されるスルホン酸エステルは、常法により単離精製することができる。例えば、抽出操作を行った後か、或いは反応混合物を直接

シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付することにより、式 (4) で示されるスルホン酸エステルを単離精製することができる。或いは、単離精製することなく次の工程に供することもできる。

式 (4) で示されるスルホン酸エステルにおける * を付した炭素原子の立体配置は、
5 S 配置でも R 配置でもどちらでもよい。



光学活性な式 (4) で示されるスルホン酸エステルを得るには、上記の式における * を付した炭素原子の所望の立体配置に応じて、式 (31) で示されるエポキシ化合物 (31) における * を付した炭素原子の立体配置のものを原料として選択すればよい。
10



(Step C)

式 (5) で示されるスルホン酸エステルは、式 (4) で示されるスルホン酸エステ
15 ルを脱保護することにより製造できる。

式 (5) で示されるスルホン酸エステルを脱保護する方法は、R²の水酸基の保護基に応じて選択されるが、R²がベンジルエーテル系保護基の場合、接触還元により行うことができる。接触還元は、式 (4) で示されるスルホン酸エステルを金属触媒及び水素源の存在下、溶媒中で反応させることによって行われる。

20 使用される金属触媒としては、例えば、パラジウムー炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、水酸化パラジウム、ロジウムー炭素、酸化白金、白金黒、白金ーパラジウム、ラネーニッケル、及びラネーコバルトが挙げられる。中でも、式 (4) で示されるスルホン酸エステルの反応性の点から、パラジウムー炭素が好ましい。

金属触媒の使用量は、式 (4) で示されるスルホン酸エステルに対して、通常 0.01 ~ 0.30 重量倍、好ましくは 0.03 ~ 0.10 重量倍である。

使用される水素源としては、例えば、水素ガスが挙げられる。

本工程は、無溶媒下で行うこともできるが、溶媒中で行うのが、反応混合物が流動し易く取扱い性に優れる点から好ましい。

本工程で使用される溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、シクロヘキサノール等のアルコール溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；及びジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素溶媒が挙げられる。中でも、反応性の点から、アルコール溶媒が好ましく、エタノールが特に好ましい。

溶媒の使用量は、式 (4) で示されるスルホン酸エステル 1 mmol に対して、好ましくは 0.3 ~ 10 mL、より好ましくは 0.5 ~ 2.0 mL の割合である。

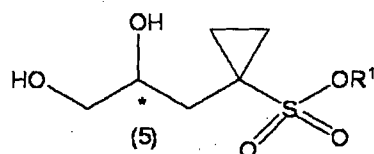
本工程は、式 (4) で示されるスルホン酸エステル、金属触媒及び溶媒の混合物中に水素源を添加する方法により行われる。

反応温度は、好ましくは 10 ~ 50 °C、より好ましくは 20 ~ 30 °C の範囲内である。

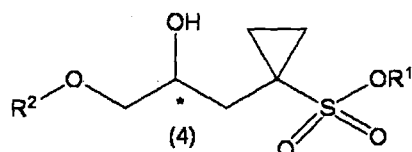
反応時間は、式 (4) で示されるスルホン酸エステルの種類や反応温度にもよるが、例えば、1 ~ 10 時間、好ましくは 3 ~ 5 時間である。

このようにして得られた式 (5) で示されるスルホン酸エステルは、常法により単離精製することができる。例えば、抽出操作を行った後か、或いは反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付することにより、スルホン酸エステル化合物 (5) を単離精製することができる。或いは、単離精製することなく次の工程に供することもできる。

スルホン酸エステル化合物 (5) における * を付した炭素原子の立体配置は、S 配置でも R 配置でもどちらでもよい。



光学活性な式 (5) で示されるスルホン酸エステルを得るには、上記の式における * を付した炭素原子の所望の立体配置に応じて、式 (4) で示されるスルホン酸エステルにおける * を付した炭素原子の立体配置のものを原料として選択すればよい。



(Step D)

式 (6) で示されるスルホン酸エステルは、式 (5) で示されるスルホン酸エステルと式 (5 1) で示される 2, 2-ジアルコキシプロパンとを酸の存在下で反応させることにより製造できる。

本工程は、無溶媒下で行うこともできるが、溶媒中で行うのが、反応混合物が流動し易く取扱い性に優れる点から好ましい。

使用される溶媒としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素溶媒；ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素溶媒；及び酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸 *tert*-ブチル等のエステル溶媒が挙げられる。中でも、反応性の点から、ケトン溶媒が好ましく、アセトンが特に好ましい。

溶媒の使用量は、式 (5) で示されるスルホン酸エステル 1 mmol に対して、好ましくは 0.5 ~ 10 mL、より好ましくは 1 ~ 5 mL の割合である。

式 (5 1) で示される 2, 2-ジアルコキシプロパンの使用量は、式 (5) で示されるスルホン酸エステル 1 mol に対して、通常 1.0 ~ 2.0 mol、好ましくは 1.3 ~ 1.7 mol の割合である。

本工程で使用される酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸及び酢酸が挙げられる。中でも、式 (5) で示されるスルホン酸エステルの反応性に優れる硫酸が好ましい。

酸の使用量は、式 (5) で示されるスルホン酸エステル 1 当量に対して、通常 0.0001 ~ 0.01 当量、好ましくは 0.0005 ~ 0.002 当量の割合である。

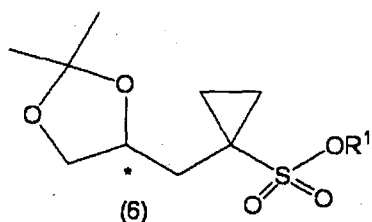
本工程は、式 (5) で示されるスルホン酸エステル、式 (51) で示される 2, 2-ジアルコキシプロパン及び溶媒の混合物中に酸を添加する方法；スルホン酸エステル、酸及び溶媒の混合物中に 2, 2-ジアルコキシプロパンを添加する方法；2, 2-ジアルコキシプロパン、酸及び溶媒の混合物中にスルホン酸エステルを添加する方法等により行われるが、副反応を十分に抑制し得る点から、スルホン酸エステル、2, 2-ジアルコキシプロパン及び溶媒の混合物中に酸を添加する方法が好ましい。

反応温度は、好ましくは 0 ~ 50 °C、より好ましくは 20 ~ 30 °C の範囲内である。

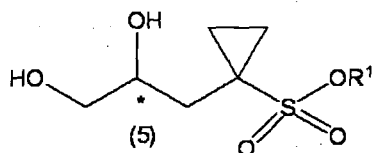
反応時間は、式 (5) で示されるスルホン酸エステル、式 (51) で示される 2, 2-ジアルコキシプロパン及び酸の種類や反応温度にもよるが、通常 1 ~ 20 時間、好ましくは 2 ~ 10 時間である。

このようにして得られた式 (6) で示されるスルホン酸エステルは、常法により単離精製することができる。例えば、抽出操作を行った後か、或いは反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付することにより、式 (6) で示されるスルホン酸エステルを単離精製することができる。或いは、単離精製することなく次の工程に供することもできる。

式 (6) で示されるスルホン酸エステルにおける * を付した炭素原子の立体配置は、S 配置でも R 配置でもどちらでもよい。



光学活性な式 (6) で示されるスルホン酸エステルを得るには、上記の式における * を付した炭素原子の所望の立体配置に応じて、式 (5) で示されるスルホン酸エステルにおける * を付した炭素原子の立体配置のものを原料として選択すればよい。



(Step E)

式 (7) で示されるスルホン酸塩は、式 (6) で示されるスルホン酸エステルと沃化ナトリウムとを反応させることにより製造できる。

- 5 本工程は、無溶媒下で行うこともできるが、溶媒中で行うのが、反応混合物が流動し易く取扱い性に優れる点から好ましい。

使用される溶媒としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒及び水が挙げられる。中でも、反応性の点から、ケトン溶媒が好ましく、アセトンが特に好ましい。

- 10 溶媒の使用量は、式 (6) で示されるスルホン酸エステル 1 mmol に対して、好ましくは 0.5 ~ 1.0 mL、より好ましくは 1 ~ 5 mL の割合である。

ヨウ化ナトリウムの使用量は、式 (6) で示されるスルホン酸エステル 1 mol に対して、通常 1.0 ~ 2.0 mol、好ましくは 1.1 ~ 1.7 mol の割合である。

- 15 本工程は、式 (6) で示されるスルホン酸エステル及び溶媒の混合物中にヨウ化ナトリウムを添加する方法；ヨウ化ナトリウム及び溶媒の混合物中にスルホン酸エステルを添加する方法等により行われるが、副反応を十分に抑制し得る点から、スルホン酸エステル及び溶媒の混合物中にヨウ化ナトリウムを添加する方法が好ましい。

反応温度は、好ましくは 30 ~ 55 °C、より好ましくは 45 ~ 55 °C の範囲内である。

- 20 反応時間は、式 (6) で示されるスルホン酸エステルの種類や反応温度にもよるが、通常 20 ~ 40 時間、好ましくは 20 ~ 30 時間である。

式 (7) で示されるスルホン酸塩は、式 (6) で示されるスルホン酸エステルと水酸化ナトリウムとを反応させることにより製造することもできる。

- 25 本工程は、無溶媒下で行うこともできるが、溶媒中で行うのが、反応混合物が流動し易く取扱い性に優れる点から好ましい。

使用される溶媒としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒及び水が挙げられる。中でも、反応性の点から、ケトン溶媒が好ましく、アセトンが特に好ましい。

溶媒の使用量は、式 (6) で示されるスルホン酸エステル 1 m m o l に対して、好ましくは 0.5 ~ 1.0 m l、より好ましくは 1 ~ 5 m l の割合である。

水酸化ナトリウムの使用量は、式 (6) で示されるスルホン酸エステル 1 m o l に対して、通常 1.0 ~ 2.0 m o l、好ましくは 1.1 ~ 1.7 m o l の割合である。

- 5 本工程は、式 (6) で示されるスルホン酸エステル及び溶媒の混合物中に水酸化ナトリウムを添加する方法；水酸化ナトリウム及び溶媒の混合物中にスルホン酸エステルを添加する方法等により行われるが、副反応を十分に抑制し得る点から、スルホン酸エステル及び溶媒の混合物中に水酸化ナトリウムを添加する方法が好ましい。

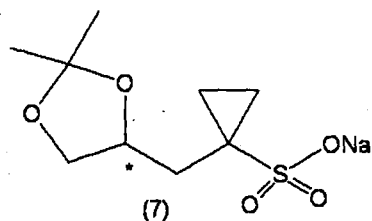
反応温度は、好ましくは 0 ~ 55 °C、より好ましくは 0 ~ 30 °C の範囲内である。

- 10 反応時間は、式 (6) で示されるスルホン酸エステルの種類や反応温度にもよるが、通常 1 ~ 10 時間、好ましくは 1 ~ 5 時間である。

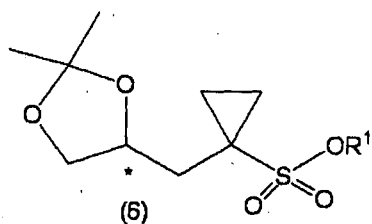
このようにして得られた式 (7) で示されるスルホン酸塩は、常法により単離精製することができる。例えば、抽出操作を行った後か、或いは反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付することにより、スルホン酸塩を単離精製することができる。

15

式 (7) で示されるスルホン酸塩における * を付した炭素原子の立体配置は、S 配置でも R 配置でもどちらでもよい。



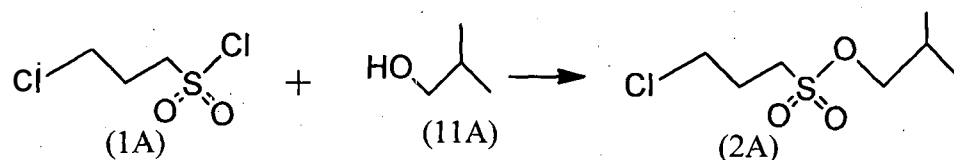
- 20 光学活性な式 (7) で示されるスルホン酸塩を得るには、上記の式における * を付した炭素原子の所望の立体配置に応じて、式 (6) で示されるスルホン酸エステルにおける * を付した炭素原子の立体配置のものを原料として選択すればよい。



実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1 : 式 (2A) で示される化合物の製造 (Step A)



窒素ガス雰囲気下、トルエン 24.2 g、イソブチルアルコール 30.8 g (塩化 3-クロロプロパンスルホニルの 1.05 倍モル) 及び トリエチルアミン 41.2 g (塩化 3-クロロプロパンスルホニルの 1.03 倍モル) を室温で混合し、得られた混合物を 3℃ まで冷却した。そこへ、塩化 3-クロロプロパンスルホニル 70 g を、
 10 得られた混合物の温度を 3℃ ~ 8℃ の範囲に保ちながら滴下した。滴下には約 3 時間要した。滴下終了後、得られた混合物に トルエン 30.3 g を加え、得られた混合物を 2℃ ~ 5℃ の範囲で 1 時間攪拌した。反応終了後、得られた反応混合物に水 140 g を、得られた混合物の温度を 0℃ ~ 10℃ の範囲に保ちながら滴下し、さらに 35 重量% 塩酸 2.1 g を滴下した。得られた混合物の温度を 20℃ ~ 25℃ の範囲に調整し、同温度で 30 分間攪拌した後、分液して得られた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、分液した。得られた有機層を減圧濃縮することにより、式 (2A) で示される化合物 90 g を得た。得られた式 (2A) で示される化合物の化学純度は 95.1% であり、収率は 100% であった。

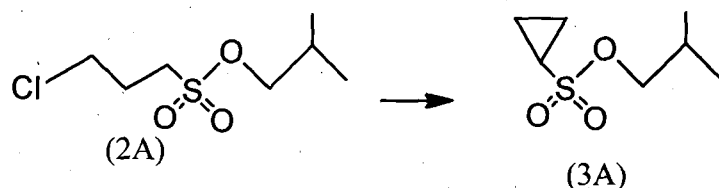
20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (δ : 4.02 (2H, d), 3.70 (2H, t), 3.30 (2H, t), 2.34 (2H, m), 2.05 (1H, m), 0.99 (6H, d))

実施例 2 : 式 (2) で示される化合物の製造 (Step A)

実施例 1 におけるイソブチルアルコールを、ネオペンチルアルコールに置き換える以外は、実施例 1 と同様の実験を行うことで、X¹ が塩素原子で R¹ がネオペンチル基である式 (2) で示される化合物を製造することができる。

25 実施例 3 : 式 (3A) で示される化合物の製造 (Step B'-1)

20



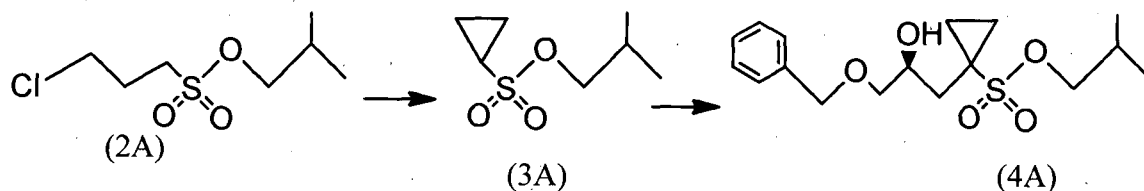
実施例 1 により得た式 (2A) で示される化合物 130 g 及びテトラヒドロフラン 920 mL を室温で混合し、得られた混合物を -72°C まで冷却した。そこへ 2.5 mol/L *n*-ブチルリチウムノヘキサン溶液 (式 (2A) で示される化合物の 1.1 倍モルの *n*-ブチルリチウム) を -72°C から -67°C の範囲で 1 時間かけて滴下した。滴下後、得られた混合物を -77°C から -72°C の範囲で 3 時間撹拌し、得られた混合物を 0°C 付近まで昇温した。そこへ、水 130 mL、メチル *tert*-ブチルエーテル 650 mL 及び 5 重量% 酢酸水 130 mL を加え、 -18°C から -11°C の範囲で 30 分間撹拌した。分液後、得られた水層をメチル *tert*-ブチルエーテル 390 mL と混合し、分液して得られた有機層を、先の分液で得た有機層と合—した有機層を減圧濃縮し、式 (3A) で示される化合物 103 g を得た。式 (3A) で示される化合物の化学純度は 96.7% であり、収率は 93% であった。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz), GDCl_3) δ 4.01 (2H, d), 2.47 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.07 (2H, m), 0.99 (6H, d)

15 実施例 4 : 式 (3) で示される化合物の製造

実施例 1 におけるイソブチルアルコールを、ネオペンチルアルコールに置き換える以外は、実施例 1 及び 3 と同様の実験を行うことで、 R^1 がネオペンチル基である式 (3) で示される化合物を製造することができる。

実施例 5 : 式 (4A) で示される化合物の製造 (Step B)



20

窒素ガス雰囲気下、実施例 1 により得た式 (2A) で示される化合物 42.4 g、テトラヒドロフラン 71.3 g、(S)-ベンジルグリシジルエーテル 30.8 g (式 (2A) で示される化合物の 1 倍モル) 及びトルエン 69.7 g を室温で混合し、得

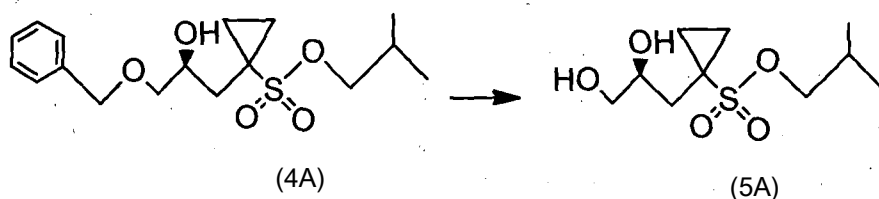
られた混合物を -30°C まで冷却した。そこへ15重量% *n*-ブチルリチウムノヘキサン溶液：167 g (式(2A)で示される化合物の2.1倍モルの *n*-ブチルリチウム)を -30°C 〜 -25°C の範囲で約6時間かけて滴下した。滴下終了後、得られた反応混合物を -30°C 〜 -25°C の範囲で約1.5時間保温した。得られた反応混合物を、酢酸14.7 gを水14.1 gで希釈して調製した酢酸水に、 3°C 〜 10°C の範囲で20分かけて滴下した。得られた混合物にトルエン52 gを加えて 20°C 〜 25°C の範囲で30分間攪拌し、分液して得られた有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで、水で洗浄した。得られた有機層を減圧濃縮し、式(4A)で示される化合物を得た。式(4A)で示される化合物の化学純度は83%であり、収率は87%であった。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 7.30-7.37 (5H, m), 4.55 (2H, d), 4.20 (1H, m), 4.00 (2H, m), 3.51 (1H, dd), 3.41 (1H, dd), 2.61 (1H, d), 2.13 (1H, dd), 2.03 (1H, m), 1.83 (1H, dd), 1.45 (2H, m), 1.20 (1H, m), 0.98 (6H, d), 0.96 (1H, m)

実施例6：式(4)で示される化合物の製造

実施例1におけるイソブチルアルコールを、ネオペンチルアルコールに置き換える以外は、実施例1、3及び5と同様の実験を行うことで、 R^1 がネオペンチル基で R^2 がベンジル基である式(4)で示される化合物を製造することができる。

実施例7：式(5A)で示される化合物の製造 (Step C)



実施例5により得た式(4A)で示される化合物66.5 gと、エタノール26.3 gと、シクロヘキサン86.4 gとを約 20°C で混合し、得られた混合物に、活性炭2.78 gをエタノール17.5 gに懸濁させて得た混合物を約 25°C で加えた。得られた混合物を約 25°C で1時間攪拌した後、濾過した。濾過により除去された固形物を、エタノール11 gとシクロヘキサン22 gとの混合液で洗浄し、得られた洗浄液と、先に得られた濾液とを混合した。オートクレープ中、窒素ガス雰囲気下、得られた混合液を 20°C 付近に調整し、そこへ、10重量%パラジウムカーボン5.5

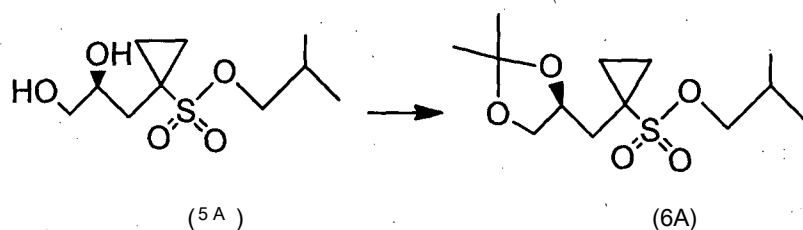
5 g を添加した。オー トク レーブを密封した後、オー トク レーブ内を水素ガスで 0 . 2 M P a ~ 0 . 3 M P a まで加圧した。混合物を、0 . 2 M P a ~ 0 . 3 M P a の水素ガス加圧下、2 3 ° C ~ 2 6 ° C の範囲で約 3 . 5 時間攪拌した後、オー トク レーブ内の気相部を窒素ガスで置換した。得られた反応混合物を濾過し、濾過により除去された固形物をエタノール 1 1 g 及びシクロヘキサン 2 2 g の混合液で洗浄し、得られた洗浄液と、先に得た濾液とを混合した。得られた混合液に、水及びトルエンを加えて分液した後、得られた水層をトルエンとシクロヘキサンとの混合液で抽出した。得られた水層に食塩を加え、さらに酢酸エチルで 2 回抽出した。酢酸エチルで抽出した有機層を合一した後、減圧濃縮して式 (5 A) で示される化合物を得た。式 (5 A) で示される化合物の化学純度は 9 7 % であり、収率は 9 9 % であった。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.12 (1H, m), 4.02 (2H, m), 3.66 OH, dd), 3.47 (1H, dd), 3.15 (1H, br s), 2.44 (1H, br s), 2.03 (2H, m), 1.86 (1H, dd), 1.49 (2H, m), 1.15 (1H, m), 1.00 (6H, d), 0.96 (1H, m)

実施例 8 : 式 (5) で示される化合物の製造

15 実施例 1 におけるイソブチルアルコールを、ネオペンチルアルコールに置き換える以外は、実施例 1、3、5 及び 7 と同様の実験を行うことで、 R^1 がネオペンチル基である式 (5) で示される化合物を製造することができる。

実施例 9 : 式 (6 A) で示される化合物の製造 (Step D)



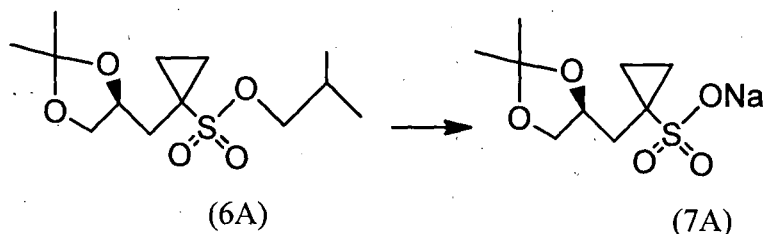
20 実施例 7 により得た式 (5 A) で示される化合物 8 3 . 8 g、アセトン 6 4 2 g 及び 2, 2 - ジメトキシプロパン 5 0 . 3 g (式 (5 A) で示される化合物 1 モルに対して 1 . 5 モル) を混合し、得られた混合物を約 2 5 ° C に調整した。そこへ、濃硫酸 3 1 . 6 m g (式 (5 A) で示される化合物 1 モルに対して 0 . 0 0 1 モル) を滴下し、得られた混合物を 2 4 ° C ~ 2 8 ° C で 8 時間攪拌し、式 (6 A) で示される化合物
25 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.41 (1H, m), 4.12 (1H, dd), 4.00 (2H, m), 3.47 (1H, dd), 2.35 (1H, dd), 2.04 (1H, m), 1.83 (1H, dd), 1.45 (2H, m), 1.38 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.23 (1H, m), 0.98 (7H, m)

実施例 10 : 式 (6) で示される化合物の製造

- 5 実施例 1 におけるイソブチルアルコールを、ネオペンチルアルコールに置き換える以外は、実施例 1、3、5、7 及び 9 と同様の実験を行うことで、 R^1 がネオペンチル基である式 (6) で示される化合物を製造することができる。

実施例 11 : 式 (7A) で示される化合物の製造 (Step E)



- 10 実施例 9 により得た式 (6A) で示される化合物 776 g (およそ 12 重量% のアセトン溶液) と、トリエチルアミン 65.2 mg (式 (6A) で示される化合物の 0.002 倍モル) とを 25 °C で混合し、得られた混合物にヨウ化ナトリウム 72.4 g (式 (6A) で示される化合物の 1.5 倍モル) を 25 °C ~ 30 °C の範囲で添加した。得られた混合物を 50 °C 程度に調整し、25 時間攪拌した。得られた反応混合物を 20 °C 付近まで冷却し、そこへトリエチルアミンを添加して、混合物の pH を 10 に調整した。pH を調整した混合物を 20 °C で 10 分間攪拌した後、濾過し、得られた固体をアセトンで洗浄した。洗浄した固体を減圧乾燥し、式 (7A) で示される化合物を得た。収率は 77 % であった。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 4.43 (1H, m), 4.01 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 1.96 (1H, dd), 1.69 (1H, dd), 1.25 (3H, s), 1.21 (3H, s), 0.84 (2H, dd), 0.44 (2H, m)

実施例 12 : 式 (7) で示される化合物の製造

実施例 1 におけるイソブチルアルコールを、ネオペンチルアルコールに置き換える以外は、実施例 1、3、5、7、9 及び 11 と同様の実験を行うことで、式 (7) で示される化合物を製造することができる。

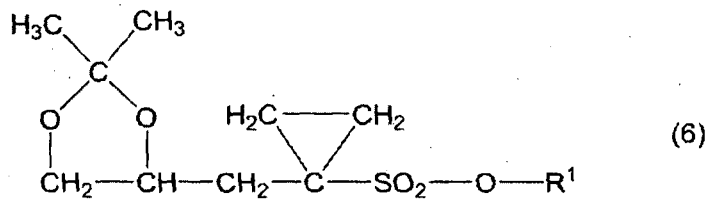
式 (7) で示される化合物は、癌治療剤前駆体として有用な化合物である。本発明は、式 (7) で示される化合物の製造に用いることのできる新規化合物及びその製造方法として産業上利用可能である。

請求の範囲

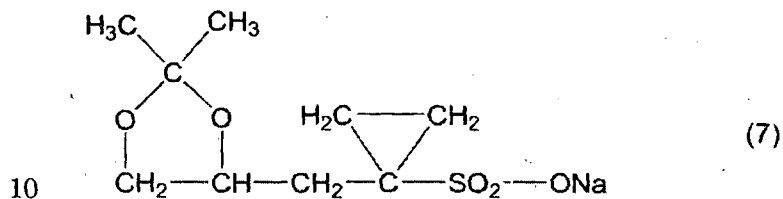
[請求項 1]

(Step E)

5 式 (6)

(式中、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

で示されるスルホン酸エステルと沃化ナトリウム又は水酸化ナトリウムとを反応させて式 (7)



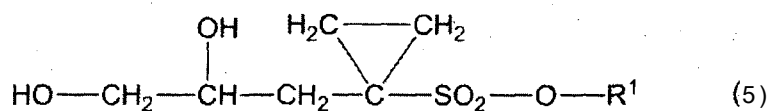
で示されるスルホン酸塩を得る工程、

を含む、式 (7) で示されるスルホン酸塩の製造方法。

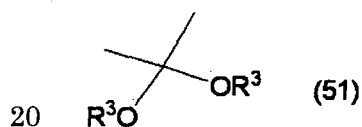
[請求項 2]

15 (Step D)

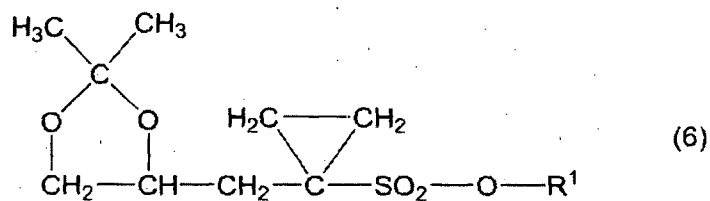
式 (5)

(式中、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

で示されるスルホン酸エステルと式 (51)

(式中、 R^3 は炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で示される 2, 2-ジアルコキシプロパンとを酸の存在下で反応させて式 (6)

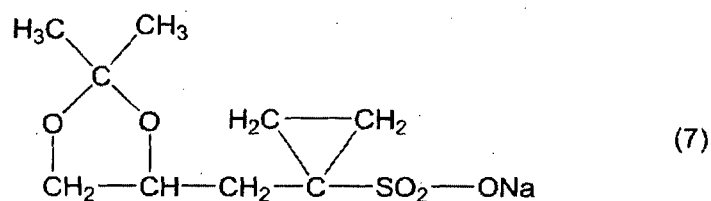


(式中、 R^1 は上述の通り。)

で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

5 (Step E)

式 (6) で示されるスルホン酸エステルと沃化ナトリウム又は水酸化ナトリウムとを反応させて式 (7)



で示されるスルホン酸塩を得る工程、

10 を含む請求項 1 に記載の製造方法。

[請求項 3]

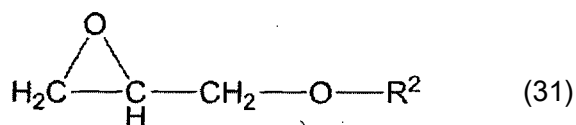
(Step B)

式 (2)

$$15 \quad X^1 - (CH_2)_3 - SO_2 - O - R^1 \quad (2)$$

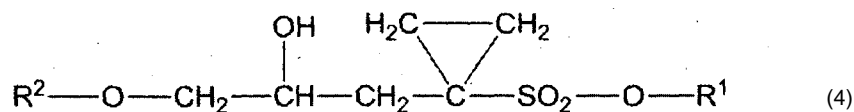
(式中、X¹は塩素原子、臭素原子又は沃素原子を表し、R¹は炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

で示されるスルホン酸エステルと式 (31)



20 (式中、 R^2 は水酸基の保護基を表す。)

で示されるエポキシ化合物とを塩基の存在下に反応させて式 (4)

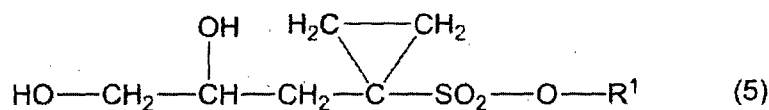


(式中、 R^1 及び R^2 は上述の通り。)

で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

(Step C)

5 式 (4) で示されるスルホン酸エステルを脱保護して式 (5)

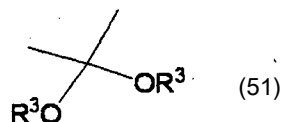


(式中、 R^1 は上述の通り。)

で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

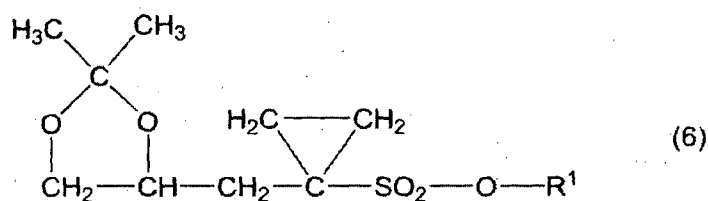
(Step D)

10 式 (5) で示されるスルホン酸エステルと式 (51)



(式中、 R^3 は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表す。)

で示される 2, 2-ジアルコキシプロパンとを酸の存在下で反応させて式 (6)

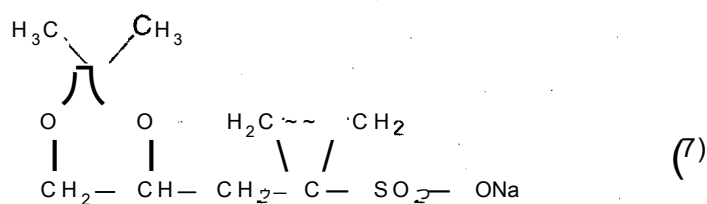


15 (式中、 R^1 は上述の通り。)

で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

(Step E)

式 (6) で示されるスルホン酸エステルと沃化ナトリウム又は水酸化ナトリウムとを反応させて式 (7)

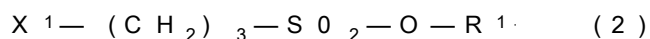


で示されるスルホン酸塩を得る工程、
を含む請求項 1 に記載の製造方法。

[請求項 4]

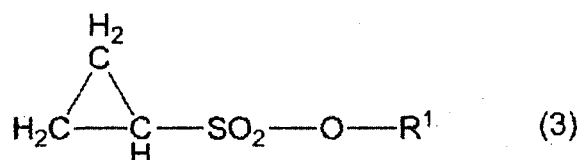
5 (Step B'-1)

式 (2)



(式中、 X^1 は塩素原子、臭素原子又は沃素原子を表し、 R^1 は炭素数 4 ～ 6 の分岐アルキル基を表す。)

10 で示されるスルホン酸エステルと塩基とを反応させて式 (3)

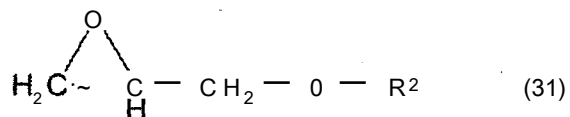


(式中、 R^1 は上述の通り。)

で示されるシクロプロパンスルホン酸エステルを得る工程、

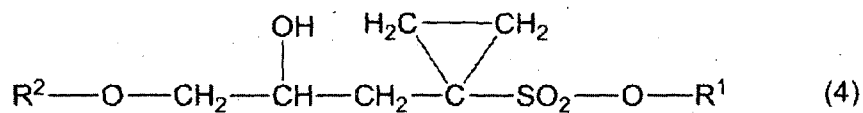
(Step B'-2)

15 式 (3) で示されるシクロプロパンスルホン酸エステルと式 (31)



(式中、 R^2 は水酸基の保護基を表す。)

で示されるエポキシ化合物とを塩基の存在下に反応させて式 (4)

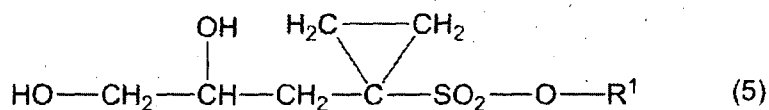


20 (式中、 R^1 及び R^2 は上述の通り。)

で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

(Step C)

式 (4) で示されるスルホン酸エステルを脱保護して式 (5)

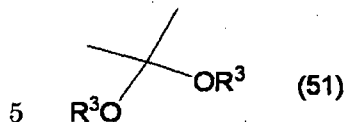


(式中、 R^1 は上述の通り。)

で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

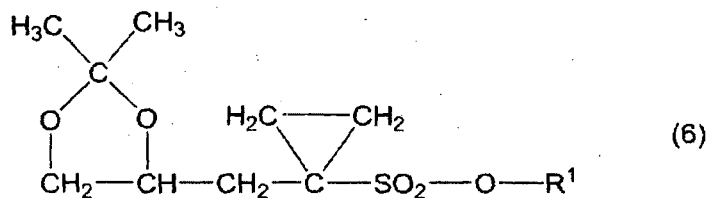
(Step D)

式(5)で示されるスルホン酸エステルと式(51)



(式中、 R^3 は炭素数1～6のアルキル基を表す。)

で示される2, 2-ジアルコキシプロパンとを酸の存在下で反応させて式(6)

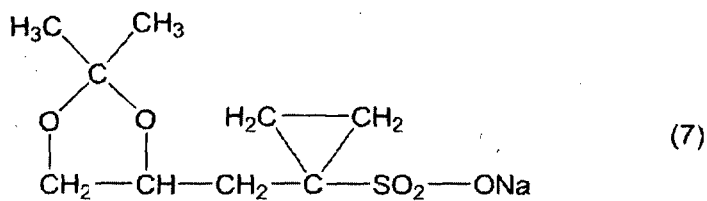


(式中、 R^1 は上述の通り。)

10 で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

(Step E)

式(6)で示されるスルホン酸エステルと沃化ナトリウム又は水酸化ナトリウムとを反応させて式(7)



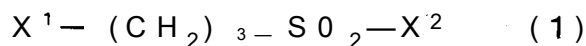
15 で示されるスルホン酸塩を得る工程、

を含む請求項1に記載の製造方法。

[請求項5]

(Step A)

20 式(1)



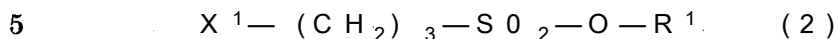
(式中、 X^1 は塩素原子、臭素原子又は沃素原子を表す。)

で示されるスルホン酸ハライドと式 (11)



(式中、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

で示されるアルコールとを塩基の存在下に反応させて式 (2)

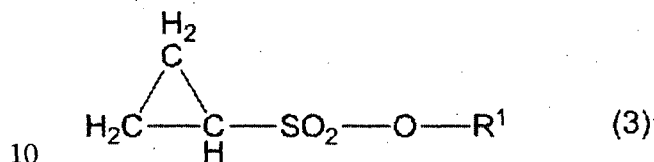


(式中、 X^1 は塩素原子、臭素原子又は沃素原子を表し、 R^1 は上述の通り。)

で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

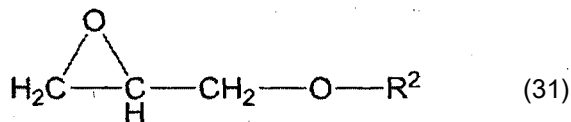
(Step B)

式 (2) で示されるスルホン酸エステルと塩基とを反応させて式 (3)



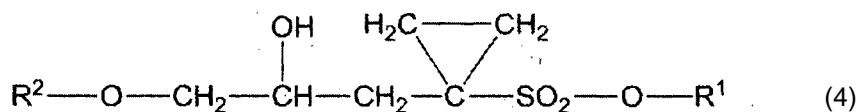
(式中、 R^1 は上述の通り。)

で示されるシクロプロパンスルホン酸エステルを得 (Step B'-1)、これを式 (31)



(式中、 R^2 は水酸基の保護基を表す。)

15 で示されるエポキシ化合物と塩基の存在下に反応させて式 (4)



(式中、 R^1 及び R^2 は上述の通り。)

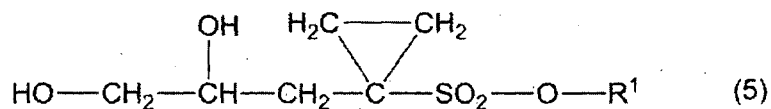
で示されるスルホン酸エステルを得る (Step B'-2) 工程、又は

式 (2) で示されるスルホン酸エステルと式 (31) で示されるエポキシ化合物とを

20 塩基の存在下に反応させて式 (4) で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

(Step C)

式 (4) で示されるスルホン酸エステルを脱保護して式 (5)

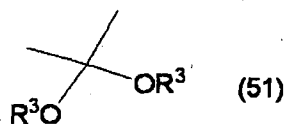


(式中、 R^1 は上述の通り。)

で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

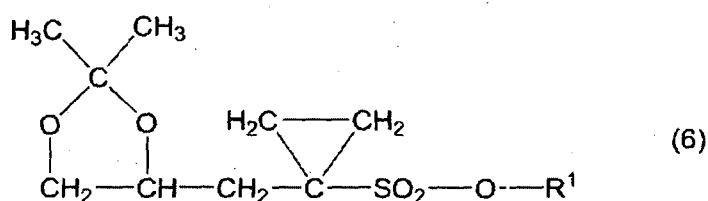
(Step D)

式 (5) で示されるスルホン酸エステルと式 (5 1)



5 (式中、R³は炭素数 1～6 のアルキル基を表す。)

で示される 2, 2-ジアルコキシプロパンとを酸の存在下で反応させて式 (6)

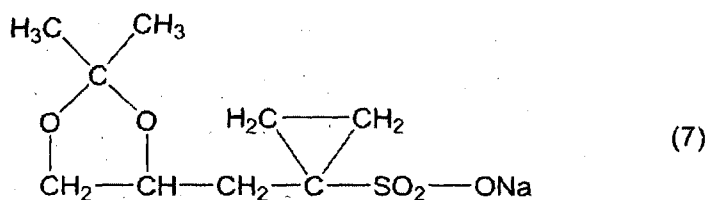


(式中、R¹は上述の通り。)

で示されるスルホン酸エステルを得る工程、

10 (Step E)

式 (6) で示されるスルホン酸エステルと沃化ナトリウム又は水酸化ナトリウムとを反応させて式 (7)

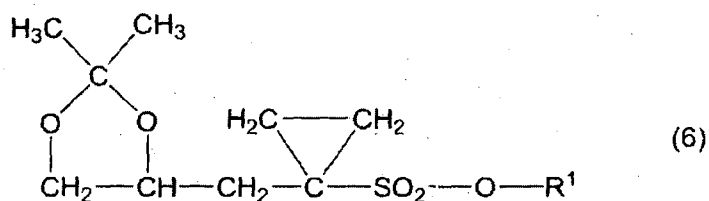


で示されるスルホン酸塩を得る工程、

15 を含む請求項 1 に記載の製造方法。

[請求項 6]

式 (6)

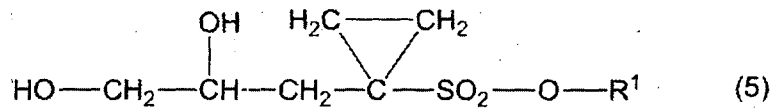


(式中、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

で示されるスルホン酸エステル。

[請求項7]

5 式(5)

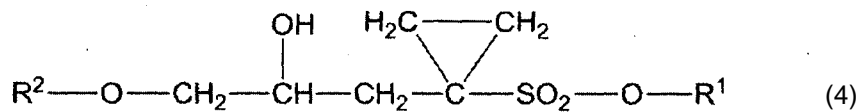


(式中、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

で示されるスルホン酸エステル。

10 [請求項8]

式(4)



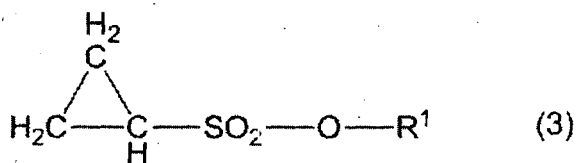
(式中、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表し、 R^2 は水酸基の保護基を表す。)

で示されるスルホン酸エステル。

15

[請求項9]

式(3)

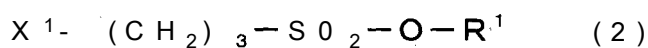


(式中、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

20 で示されるシクロプロパンスルホン酸エステル。

[請求項10]

式(2)



(式中、 X^1 は塩素原子、臭素原子又はフッ素原子を表し、 R^1 は炭素数4～6の分岐アルキル基を表す。)

で示されるスルホン酸エステル。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2 012 / 082588

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C 07 D31 7/2 ⁴(2006.01)i, C 07 C3 09/ 65 (2006.01)i, C 07 C30 9/ 71 (2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C 07 D31 7 / 00 - 317 / 72, C 07 C1 / 00 - 409 / 44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo	Shinan	Koho	1922-1	996	Jitsuyo	Shinan	Toroku	Koho	1996-2013
Kokai	Jitsuyo	Shinan	Koho	1971-2013	Toroku	Jitsuyo	Shinan	Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus / REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	ADA MC ZYK, M. et al., ω -Aminoxyal kane sul foni c aci ds. Nove l nucl eophi l i c sul f oal kyl at i o n reagent s, Tet rahedron Letter s, 2001, Vol . 42, No . 26, p . 4285 - 4287	9-10 1-8
X A	TRUCE, W. E. et al., t rans - 1 - (Aryl sul f onyl) - 2 - aryl cyclopropane s and derivative s o f cyclopropane sul f oni c acid, Journal o f Organi c Chemi s t r y, 1969, Vol . 34, No . 11, p . 3324 - 3328	10 1-9
A	WO 2011 / 009541 A1 (ARDEA BIOSCIENCE S, INC.), 27 January 2011 (27.01.2011), & EP 2462111 A1	1-10
A	WO 2010 / 145197 A1 (CHEMI ZON (BEIJING), LTD.), 23 December 2010 (23.12.2010), & CN 102134218 A & CN 102459188 A	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 January, 2013 (07.01.13)

Date of mailing of the international search report

15 January, 2013 (15.01.13)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2 012 / 082588

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Since the invention of claim 1 and the inventions of claims 7-10 have no matter common to each other, there is no technical relationship involving a same or corresponding special technical feature prescribed under PCT Rule 13.2 between the inventions -

In addition, there is not a novel partial skeletal structure common to the compounds of the invention of claims 7 and 8, the invention of claim 9 and the invention of claim 10 (see documents A and B cited below). Consequently, there is not the above-mentioned relationship among these inventions -
(Continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2 012 / 082588

Continuation of Box No. III of continuation of first sheet (2)

Consequently, the present international application involves four invention groups of claims 1-6, 7-8, 9 and 10 respectively which are not so linked as to form a single general concept -

Document A: Tetrahedron Letters, 2001, Vol.42, No.26, p.4285-4287

Document B : Journal of Organic Chemistry, 1969, Vol.34, No.11, p.3324-3328

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D317/24 (2006. 01) i, C07C309/65 (2006. 01) i, C07C309/71 (2006. 01) i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D317/00- 317/72, C07C1/00- 409/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-
日本国公開実用新案公報	1971-2
日本国実用新案登録公報	1996-
日本国登録実用新案公報	1994-2

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	ADAMU'YK, M. et al, ω—Aminoalkanesulfonic acids. Novel nucleophilic sulfoalkylation reagents, Tetrahedron Letters, 2001, Vol. 42, No. 26, p. 4285-4287	9-10 1-8
X A	TRUCE, W. E. et al, trans-1- (Arylsulfonyl) -2-arylcyclopropanes and derivatives of cyclopropanesulfonic acid, Journal of Organic Chemistry, 1969, Vol. 34, No. 11, p. 3324- 3328	10 1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

IA」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

IE」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

IΘ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

IP」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

IY」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

I&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 01. 2013

国際調査報告の発送日

15. 01. 2013

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA / JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中西 聡

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4P

3638

C (続 き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー *	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	wo 2011/009541 AI (ARDEA BIOSCIENCES, INC.) 2011. 01. 27, & EP 2462111 AI	1-10
A	wo 2010/145197 AI (CHEMIZON (BEIJING) , LTD.) 2010. 12. 23, & CN 102134218 A & CN 102459188 A	1-10

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (P C T 17条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求項1に係る発明と、請求項7～10に係る発明とに共通する事項はないから、これら発明の間にP C T 規則13.2に規定する同一の又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係はない。また、請求項7～8、請求項9、及び、請求項10に係るそれぞれの発明の化合物に共通する新規な部分骨格構造がない (下記文献A 及びB 参照) から、これら発明の間にも前記関係はない。

したがって、この国際出願は、単一の一般的概念を形成するように連関していなし、請求項1～6、7～8、9、10にそれぞれ係る4の発明群を含む。

文献A :Tetrahedron Letters, 2001, Vol. 42, No. 26, p. 4285-4287

文献B :Journal of Organic Chemistry, 1969, Vol. 34, No. 11, p. 3324- 3328

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。